



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication:

0 308 340
A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 88402338.3

(61) Int. Cl.⁴: C 07 C 99/00
C 07 C 101/12, C 07 D 209/42

(22) Date de dépôt: 16.09.88

(30) Priorité: 17.09.87 FR 8712901

(71) Demandeur: ADIR ET COMPAGNIE
22, rue Garnier
F-92201 Neuilly sur Seine (FR)

(43) Date de publication de la demande:
22.03.89 Bulletin 89/12

(72) Inventeur: Vincent, Michel
8 allée du Prunier Hardy
F-92220 Bagneux (FR)

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

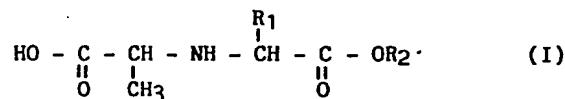
Ballarda, Jean
25 avenue Jeanne d'Arc
F-92160 Anthony (FR)

Marchand, Bernard
71 rue Laveau
F-45430 Checy (FR)

Remond, Georges
9 avenue des Etats-Unis
F-78000 Versailles (FR)

(54) Procédé de synthèse d'alpha amino acides N alkyles et de leurs esters. Application à la synthèse de carboxyalkyl dipeptides.

(57) Procédé stéréo sélectif de synthèse industrielle de dérivés de formule



ou R₁ est alcoyle inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone,
R₂ est alcoyle inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 4 atomes de carbone,
utilisant des matières premières peu coûteuses et obtenant des rendements optima.

Application à la synthèse de carboxyalkyl dipeptides.

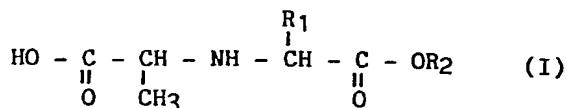
EP 0 308 340 A1

Description**PROCEDE DE SYNTHESE D'ALPHA AMINO ACIDES N ALKYLES ET DE LEURS ESTERS. APPLICATION A LA SYNTHESE DE CARBOXYALKYL DIPEPTIDES**

La présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle d' α amino diacides N alkylés éventuellement estérifiés et leur application à la synthèse industrielle de carboxy alkyl dipeptides.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un nouveau procédé de synthèse industrielle de dérivés de formule générale (I) :

10



15

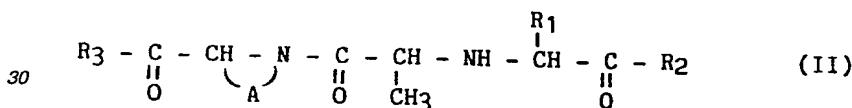
et leurs sels d'addition à un acide ou une base minéral ou organique, dans laquelle :

20 R₁ est alcoyle inférieur (de 1 à 6 atomes de carbone) linéaire ou ramifié

R₂ est de l'hydrogène ou un groupement alcoyle inférieur (de 1 à 4 atomes de carbone) linéaire ou ramifié.

Les dérivés de formule (I) obtenus selon le procédé de l'invention sont utiles dans la synthèse de carboxy alkyl dipeptides de formule (II) :

25



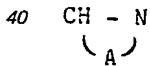
30

ainsi que dans celle de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, dans laquelle :

35 - R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I),

- R₃ est un atome d'hydrogène ou groupement alcoyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié,

- La structure

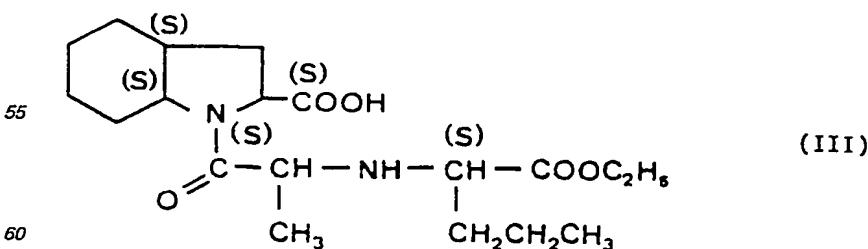


40

45 représente l'indoline, l'isoindoline, la tétrahydroquinoléine, la tétrahydroisoquinoléine, le perhydroindole, le perhydroisoindole, la perhydroisoquinoléine, la perhydroquinoléine, le perhydrocyclopenta [b] pyrrole, l'aza - 2 - bicyclo [2.2.2] octane, l'aza - 2 bicyclo [2.2.1] heptane.

Le composé de formule (II) préféré est le perindopril de formule (III)

50



55

60 ou acide {[[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] 2 propionyl - (S)} - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS),

EP 0 308 340 A1

ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptables, pour lequel le procédé de la présente invention peut être plus particulièrement appliqué.

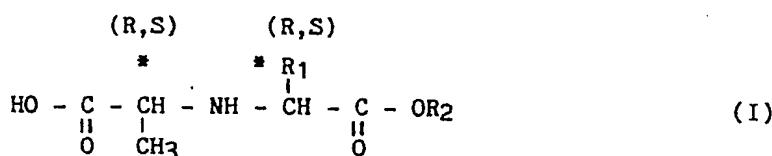
Les composés de formule (II) ainsi que leurs sels possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ils exercent notamment une activité inhibitrice sur certaines enzymes, comme les carboxypolypeptidases, les enképhalinases ou la kininase II. Ils inhibent notamment la transformation du décapeptide angiotensine I et l'octapeptide angiotensine II, responsables dans certains cas de l'hypertension artérielle, en agissant sur l'enzyme de conversion.

L'emploi en thérapeutique de ces composés permet donc de réduire ou même supprimer l'activité de ces enzymes responsables de la maladie hypertensive ou de l'insuffisance cardiaque. L'action sur la kininase II a pour résultat l'augmentation de la bradykinine circulante et également la baisse de la tension artérielle par cette voie.

Des composés de formule (II) et, plus particulièrement le composé de formule (III), sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen n° 0 049 658.

On peut utiliser les composés de formule (I) pour la préparation des composés de formule (II).

Les composés de formule (I) comprennent deux carbones dits asymétriques pouvant chacun avoir deux configurations R ou S:



Les composés de formule (I) existent donc sous forme de quatre stéréoisomères que l'on peut désigner par (R,R) ; (R,S) ; (S,R) ou (S,S) selon la configuration des deux carbones dits asymétriques.

Or, les composés de formule (II) les plus actifs sont ceux pour lesquels les deux carbones de la chaîne latérale ont tous deux la configuration S.

C'est la raison pour laquelle le procédé selon la présente invention s'intéresse plus particulièrement à la synthèse industrielle des composés de formule (I) dans lesquels les deux carbones asymétriques ont tous deux la configuration S.

Peu de procédés de synthèse industrielle spécifiques des dérivés de formule (I) ont été décrits. On connaît la demande de brevet européen n° 0 117 488, très générale, qui utilise des trifluorométhane sulfonates α -carboxylés. Toutefois, la stéréochimie des deux produits de départ doit être rigoureusement choisie afin d'obtenir le diastéréoisomère voulu du produit de formule (I).

Il est par ailleurs connu de l'homme de l'Art que, de façon très générale, pour permettre la séparation de diastéréoisomères obtenus au cours de synthèses où la stéréochimie des matières premières n'est pas préalablement fixée, on a recours à des techniques classiques telles que cristallisation fractionnée ou chromatographie sur colonne de silice.

La demanderesse a présentement découvert un procédé de synthèse industrielle des dérivés de formule (I) très intéressant car d'une part particulièrement simple à mettre en oeuvre, et d'autre part parce qu'il permet, par un choix judicieux des réactifs (catalyseur et solvants) utilisés, l'obtention directe du diastéréoisomère (S, S) avec des rendements industriellement très intéressants.

En outre, le procédé selon l'invention présente l'avantage d'utiliser comme matières premières des dérivés peu coûteux, ce qui, industriellement est d'importance.

Plus particulièrement, le procédé selon la présente invention utilise comme produit de départ un dérivé d'acide aminé naturel, de formule générale (IV) :



dans lequel R_1 a la même signification que dans la formule (I), dans lequel le carbone asymétrique a la configuration S puisqu'il est bien connu de l'homme de l'Art que le carbone porteur du carboxyle des amino acides naturels a la configuration S (cystéine exceptée), que l'on traite, lorsque R_2 est différent de H, en présence d'un catalyseur d'estérification acide, par un alcool aliphatique inférieur, industriellement disponible à bas prix, de formule R'_2OH , R'_2 représentant un groupement alcoyle inférieur, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,

pour donner un ester de formule (V) :



- 10 dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que dans la formule (I),
lequel est condensé,
sous hydrogénéation catalytique sous pression et sous léger chauffage,
en milieu d'eau ou d'alcool aliphatique inférieur, seul ou mélangé à l'eau,
la pression étant comprise entre 10 et 100 bars, préférentiellement entre 15 et 60 bars,
- 15 la température étant comprise entre 10 et 60 °C, préférentiellement entre 10 et 40 °C,
le catalyseur étant soigneusement sélectionné parmi nickel, palladium, platine, rhodium en mélange au
charbon de façon à orienter la sélectivité de la réaction, permettant ainsi l'obtention d'un taux maximal du
diastéréoisomère (S, S) du composé de formule (I),
avec l'acide pyruvique $CH_3 - CO - COOH$, produit naturel, peu coûteux, industriellement disponible,
- 20 pour conduire directement, après simple cristallisation dans un solvant soigneusement choisi, refroidissement
et filtration,
au seul diastéréoisomère (S, S) du dérivé de formule (I).
L'exemple ci-dessous illustre l'invention, mais ne la limite en aucune façon.

25 **EXEMPLE : N - [(S) CARBETHOXY - 1 BUTYL] (S) ALANINE**

STADE A : Chlorhydrate de L - Norvalinate d'éthyle

- 30 Dans un réacteur, placer 35 kg de L - Norvaline dans 300 kg environ d'éthanol dénaturé. Introduire lentement et progressivement 60 kg environ de chlorure de thionyle.
Après un quart d'heure d'agitation, chauffer au reflux pendant 3 heures, puis évaporer l'éthanol sous vide.
Reprendre le résidu par 300 litres de cyclohexane, et porter à ébullition. Après refroidissement, filtrer, laver au cyclohexane et sécher. On obtient 52,9 kg de chlorhydrate de L - Norvalinate d'éthyle, soit un rendement de 97,6 %.
Le produit ainsi obtenu est utilisé tel quel au stade suivant.

STADE B : N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] (S) alanine

- 40 Dans une cuve équipée d'un agitateur, placer 45 kg de chlorhydrate de L - Norvalinate d'éthyle obtenu au stade précédent dans environ 110 litres d'eau.
Alcaliniser et verser ensuite très progressivement 23 kg d'acide pyruvique dans la solution précédemment obtenue et agiter le milieu réactionnel pendant 30 minutes.
Placer dans un appareil à hydrogénier du charbon palladié à 5 % en suspension dans l'eau, et la solution alcaline de L - Norvalinate d'éthyle précédemment obtenue.
Hydrogénier sous pression (30 bars) à température ambiante pendant une journée environ.
Filtrer sous vide, et évaporer le filtrat sous pression réduite, essorer et sécher. Traiter le résidu obtenu par de l'éthanol ; éliminer l'insoluble, constitué de chlorure de sodium, par filtration et le rincer à l'éthanol. Réunir les solutions éthanoliques ; évaporer l'éthanol sous pression réduite et, cristalliser le résidu dans l'acetonitrile.
- 50 On obtient 34,3 kg de N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] (S) alanine, soit un rendement de 63,9%.

Revendications

55

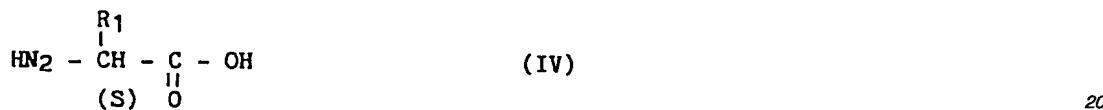
1/ Procédé de synthèse industrielle de composés de formule (I) :

60

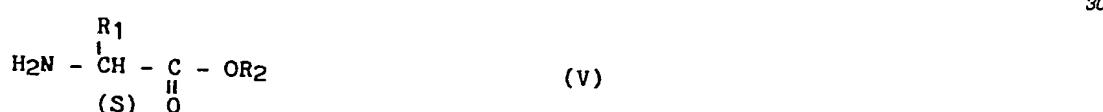
65



dans laquelle :
 R_1 est alcoyle inférieur (de 1 à 6 atomes de carbone) linéaire ou ramifié
 R_2 est de l'hydrogène ou un groupement alcoyle inférieur (de 1 à 4 atomes de carbone) linéaire ou ramifié,
les deux atomes de carbone asymétrique ayant tous deux la configuration S,
caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première un dérivé de formule (IV) :



dans laquelle :
- R_1 a la même signification que dans la formule (I), le carbone asymétrique ayant la configuration S,
qui lorsque R_2 est différent de l'atome d'hydrogène, est estérifié, éventuellement en présence d'un catalyseur d'estérification acide, par un alcool aliphatique inférieur de formule générale $\text{R}'_2\text{OH}$ dans laquelle R'_2 représente un groupement alcoyle inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 4 atomes de carbone,
pour obtenir un dérivé de formule (V) :



dans laquelle :
- R_1 et R_2 ont la même signification que dans la formule (I), le carbone asymétrique ayant la configuration S,
lequel est condensé avec l'acide pyruvique sous hydrogénéation catalytique sous pression et sous léger chauffage,
la pression étant comprise entre 10 et 100 bars,
la température étant comprise entre 10 et 60 °C,
en milieu aqueux ou d'alcool aliphatique inférieur, seul ou mélangé à l'eau,
le catalyseur étant soigneusement sélectionné parmi nickel, platine, palladium ou rhodium mélangés à un support tel que le charbon de façon à orienter la sélectivité de la réaction,
pour permettre l'obtention d'un taux optimal du diastéréoisomère du dérivé de formule (I) dans lequel les deux carbones asymétriques ont la configurations S,
ce seul diastéréoisomère étant finalement obtenu après purification par une cristallisation unique dans un solvant organique polaire, lui-même rigoureusement sélectionné parmi acetonitrile, acétate d'éthyle, alcool aliphatique inférieur, seul ou mélangés à l'eau, ou mélangés entre eux et à l'eau, à condition que le mélange obtenu soit monophasique.

2/ Procédé de synthèse industrielle selon la revendication 1, permettant l'obtention du dérivé de formule (I) dans lequel :

R_1 est un groupement n propyle,
 R_2 est un groupement éthyle.

3/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que l'estérification du dérivé de formule (IV) par l'éthanol est réalisée en présence de chlorure de thionyle.

4/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le catalyseur retenu pour l'hydrogénéation catalytique est le charbon palladié à 5 %.

5/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le solvant retenu pour l'hydrogénéation catalytique est l'eau.

6/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la pression retenue pour l'hydrogénéation catalytique soit comprise entre 15 et 60 bars.

EP 0 308 340 A1

7/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la température retenue pour l'hydrogénéation catalytique soit comprise entre 10 et 40 °C.

8/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, de synthèse industrielle du composé de formule (I) appelé dérivé de formule (Ia), dans lequel :

5

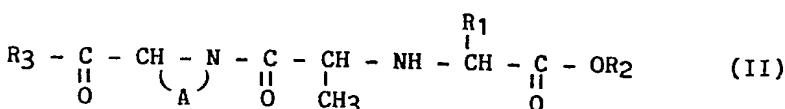
R₁ est un groupement n propyle,
R₂ est un groupement éthyle.

10

caractérisé en ce que, en fin de synthèse, le produit de formule (I) est purifié par une cristallisation unique dans l'acétonitrile.

9/ Utilisation d'un dérivé de formule (I) obtenu selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la synthèse de dérivés de formule (II) :

15



20

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables,
dans laquelle :

25

- R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I),
- R₃ est un atome d'hydrogène ou un groupement alcoyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramiifié,
- la structure

30



35

représente l'indoline, l'isoindoline, la tétrahydroquinoléine, la tétrahydroisoquinoléine, le perhydroindole, le perhydroisoindole, la perhydroisoquinoléine, la perhydroquinoléine, le perhydrocyclopenta [b] pyrrole, l'aza - 2 - bicyclo [2,2,2] octane, l'aza - 2 bicyclo [2,2,1] heptane.

10/ Utilisation selon la revendication 9, du dérivé de formule (Ia) obtenu selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 dans la synthèse de dérivés de formule (II).

40

11/ Utilisation selon l'une des revendications 9 et 10, du dérivé de formule (Ia) dans la synthèse de dérivés de formule (II) dans laquelle la structure

45



représente le perhydroindole.

50

12/ Utilisation selon les revendications 10 à 11 du dérivé de formule (Ia) dans la synthèse de l'acide {[éthoxycarbonyl] - 1 butylamino - (S)} - 2 propionyl - (S)} - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) ou perindopril.

55

Revendication pour l'Etat contractant suivant: ES

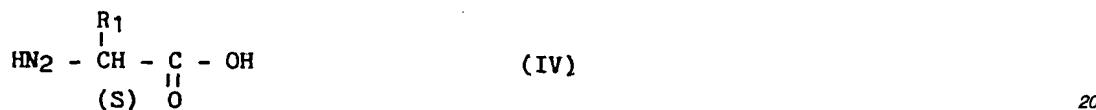
60

1/ Procédé de synthèse industrielle de composés de formule (I) :

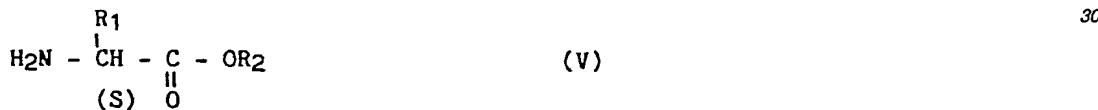
65



dans laquelle :
 R_1 est alcoyle inférieur (de 1 à 6 atomes de carbone) linéaire ou ramifié
 R_2 est de l'hydrogène ou un groupement alcoyle inférieur (de 1 à 4 atomes de carbone) linéaire ou ramifié,
les deux atomes de carbone asymétrique ayant tous deux la configuration S,
caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première un dérivé de formule (IV) :



dans laquelle :
- R_1 a la même signification que dans la formule (I), le carbone asymétrique ayant la configuration S,
qui lorsque R_2 est différent de l'atome d'hydrogène, est estérifié, éventuellement en présence d'un
catalyseur d'estérification acide, par un alcool aliphatique inférieur de formule générale $\text{R}'_2\text{OH}$ dans
laquelle R'_2 représente un groupement alcoyle inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 4 atomes de carbone,
pour obtenir un dérivé de formule (V) :



dans laquelle :
- R_1 et R_2 ont la même signification que dans la formule (I), le carbone asymétrique ayant la configuration S,
lequel est condensé avec l'acide pyruvique sous hydrogénéation catalytique sous pression et sous léger
chauffage,
la pression étant comprise entre 10 et 100 bars,
la température étant comprise entre 10 et 60 °C,
en milieu aqueux ou d'alcool aliphatique inférieur, seul ou mélangé à l'eau,
le catalyseur étant soigneusement sélectionné parmi nickel, platine, palladium ou rhodium mélangés à un
support tel que le charbon de façon à orienter la sélectivité de la réaction,
pour permettre l'obtention d'un taux optimal du diastéréoisomère du dérivé de formule (I) dans lequel les
deux carbones asymétriques ont la configurations S,
ce seul diastéréoisomère étant finalement obtenu après purification par une cristallisation unique dans un
solvant organique polaire, lui-même rigoureusement sélectionné parmi acétonitrile, acétate d'éthyle,
alcool aliphatique inférieur, seul ou mélangé à l'eau, ou mélangé entre eux et à l'eau, à condition que le
mélange obtenu soit monophasique.

2/ Procédé de synthèse Industrielle selon la revendication 1, permettant l'obtention du dérivé de
formule (I) dans lequel :

R_1 est un groupement n propyle,
 R_2 est un groupement éthyle.

3/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que l'estérification du
dérivé de formule (IV) par l'éthanol est réalisée en présence de chlorure de thionyle.

4/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le catalyseur retenu
pour l'hydrogénéation catalytique est le charbon palladié à 5 %.

5/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le solvant retenu
pour l'hydrogénéation catalytique est l'eau.

6/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la pression retenue
pour l'hydrogénéation catalytique soit comprise entre 15 et 60 bars.

EP 0 308 340 A1

7/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la température retenue pour l'hydrogénéation catalytique soit comprise entre 10 et 40 °C.

8/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, de synthèse industrielle du composé de formule (I) appelé dérivé de formule (Ia), dans lequel :

5

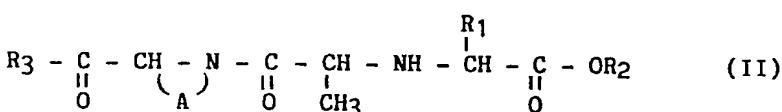
R₁ est un groupement n propyle,
R₂ est un groupement éthyle.

10

caractérisé en ce que, en fin de synthèse, le produit de formule (I) est purifié par une cristallisation unique dans l'acétonitrile.

9/ Utilisation d'un dérivé de formule (I) obtenu selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la synthèse de dérivés de formule (II) :

15



20

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables,
dans laquelle :

25

- R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I),

- R₃ est un atome d'hydrogène ou un groupement alcoyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié,

- la structure

30



35

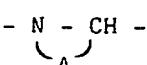
représente l'indoline, l'isoindoline, la tétrahydroquinoléine, la tétrahydroisoquinoléine, le perhydroindole, le perhydroisoindole, la perhydroisoquinoléine, la perhydroquinoléine, le perhydrocyclopenta [b] pyrrole, l'aza - 2 - bicyclo [2,2,2] octane, l'aza - 2 bicyclo [2,2,1] heptane.

10/ Utilisation selon la revendication 9, du dérivé de formule (Ia) obtenu selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 dans la synthèse de dérivés de formule (II).

40

11/ Utilisation selon l'une des revendications 9 et 10, du dérivé de formule (Ia) dans la synthèse de dérivés de formule (II) dans laquelle la structure

45



représente le perhydroindole.

50

12/ Utilisation selon les revendications 10 à 11 du dérivé de formule (Ia) dans la synthèse de l'acide {[éthoxycarbonyl] - 1 butylamino - (S)} - 2 propionyl - (S) - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) ou perindopril.

55

Revendication pour l'Etat contractant suivant: GR

1/ Procédé de synthèse industrielle de composés de formule (I) :

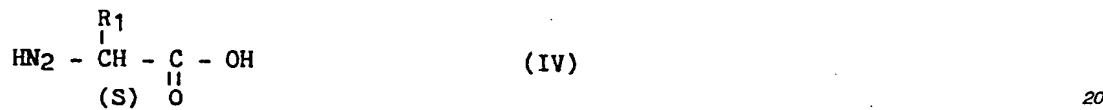
60

65



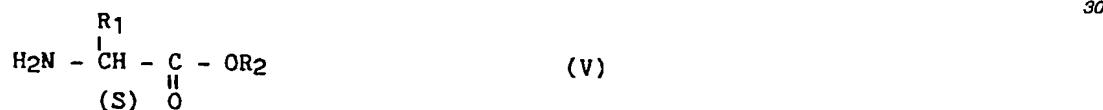
dans laquelle :

R_1 est alcoyle inférieur (de 1 à 6 atomes de carbone) linéaire ou ramifié
 R_2 est de l'hydrogène ou un groupement alcoyle inférieur (de 1 à 4 atomes de carbone) linéaire ou ramifié,
les deux atomes de carbone asymétrique ayant tous deux la configuration S,
caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première un dérivé de formule (IV) :



dans laquelle :

- R_1 a la même signification que dans la formule (I), le carbone asymétrique ayant la configuration S,
qui lorsque R_2 est différent de l'atome d'hydrogène, est estérifié, éventuellement en présence d'un
catalyseur d'estérification acide, par un alcool aliphatique inférieur de formule générale $\text{R}'_2\text{OH}$ dans
laquelle R'_2 représente un groupement alcoyle inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 4 atomes de carbone,
pour obtenir un dérivé de formule (V) :



dans laquelle :

- R_1 et R_2 ont la même signification que dans la formule (I), le carbone asymétrique ayant la configuration S,
lequel est condensé avec l'acide pyruvique sous hydrogénéation catalytique sous pression et sous léger
chauffage,
la pression étant comprise entre 10 et 100 bars,
la température étant comprise entre 10 et 60 °C,
en milieu aqueux ou d'alcool aliphatique inférieur, seul ou mélangé à l'eau,
le catalyseur étant soigneusement sélectionné parmi nickel, platine, palladium ou rhodium mélangés à un
support tel que le charbon de façon à orienter la sélectivité de la réaction,
pour permettre l'obtention d'un taux optimal du diastéréoisomère du dérivé de formule (I) dans lequel les
deux carbones asymétriques ont la configurations S,
ce seul diastéréoisomère étant finalement obtenu après purification par une cristallisation unique dans un
solvant organique polaire, lui-même rigoureusement sélectionné parmi acetonitrile, acétate d'éthyle,
alcool aliphatique inférieur, seul ou mélangés à l'eau, ou mélangés entre eux et à l'eau, à condition que le
mélange obtenu soit moriphasique.

2/ Procédé de synthèse industrielle selon la revendication 1, permettant l'obtention du dérivé de
formule (I) dans lequel :

R_1 est un groupement n propyle,
 R_2 est un groupement éthyle.

3/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que l'estérification du
dérivé de formule (IV) par l'éthanol est réalisée en présence de chlorure de thionyle.

4/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le catalyseur retenu
pour l'hydrogénéation catalytique est le charbon palladié à 5 %.

5/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le solvant retenu
pour l'hydrogénéation catalytique est l'eau.

6/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la pression retenue
pour l'hydrogénéation catalytique soit comprise entre 15 et 60 bars.

EP 0 308 340 A1

7/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la température retenue pour l'hydrogénéation catalytique soit comprise entre 10 et 40 °C.

8/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, de synthèse industrielle du composé de formule (I) appelé dérivé de formule (Ia), dans lequel :

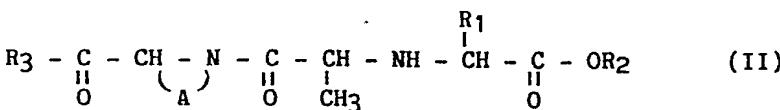
5

R₁ est un groupement n propyle,
R₂ est un groupement éthyle.

10 caractérisé en ce que, en fin de synthèse, le produit de formule (I) est purifié par une cristallisation unique dans l'acétonitrile.

15 9/ Utilisation d'un dérivé de formule (I) obtenu selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la synthèse de dérivés de formule (II) :

15



20

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables,
dans laquelle :

25

- R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I),
- R₃ est un atome d'hydrogène ou un groupement alcoyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié,
- la structure

30



35

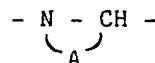
représente l'indoline, l'isoindoline, la tétrahydroquinoléine, la tétrahydroisoquinoléine, le perhydroindole, le perhydroisoindole, la perhydroisoquinoléine, la perhydroquinoléine, le perhydrocyclopenta [b] pyrrole, l'aza - 2 - bicyclo [2,2,2] octane, l'aza - 2 bicyclo [2,2,1] heptane.

10/ Utilisation selon la revendication 9, du dérivé de formule (Ia) obtenu selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 dans la synthèse de dérivés de formule (III).

40

11/ Utilisation selon l'une des revendications 9 et 10, du dérivé de formule (Ia) dans la synthèse de dérivés de formule (II) dans laquelle la structure

45



représente le perhydroindole.

50

12/ Utilisation selon les revendications 10 à 11 du dérivé de formule (Ia) dans la synthèse de l'acide {[éthoxycarbonyl] - 1 butylamino - (S)} - 2 propionyl - (S)} - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) ou perindopril.

55

60

65



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 88 40 2338

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS									
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)						
X	TETRAHEDRON LETTERS, no. 13, 1976, pages 997-1000, Pergamon Press, Oxford, GB; S.-I. YAMADA et al.: "Asymmetric transamination from amino acids (I) Asymmetric synthesis of amino acid by chemical transamination from optically active amino acids to alpha-keto acid" * Pages 997-998; reaction II-IV *	1-12	C 07 C 99/00 C 07 C 101/12 C 07 D 209/42						
X	US-A-4 296 110 (JOHNSON) * Colonne 2, ligne 49 - colonne 3, ligne 47; exemples 27-29 *	1-12							
D,A	EP-A-0 049 658 (SCIENCE UNION) ---	1-12							
A	EP-A-0 049 605 (WARNER-LAMBERT CO.) * Pages 25,26 revendications 13,14 *	1-12							
DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)									
C 07 C 99/00 C 07 C 101/00									
<p>Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Lieu de la recherche</td> <td style="width: 33%;">Date d'achèvement de la recherche</td> <td style="width: 34%;">Examinateur</td> </tr> <tr> <td>LA HAYE</td> <td>23-12-1988</td> <td>PAUWELS G.R.A.</td> </tr> </table>				Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	LA HAYE	23-12-1988	PAUWELS G.R.A.
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur							
LA HAYE	23-12-1988	PAUWELS G.R.A.							
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES									
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant							